



## 2-HYDROXYGLUTARATE MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN ADULT BRAINSTEM GLIOMA

岩橋, 洋文

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8604号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482352>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

**2-HYDROXYGLUTARATE MAGNETIC RESONANCE  
SPECTROSCOPY IN ADULT BRAINSTEM GLIOMA**

磁気共鳴分光法を用いた 2-hydroxyglutarate 測定による成人脳幹グリオーマの遺伝子診断

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
脳神経外科学  
(指導教員: 篠山 隆司教授)

岩橋 洋文

## 【背景】

成人脳幹グリオーマは全成人グリオーマの 2%以下と稀な腫瘍で、小児脳幹グリオーマよりは予後良好とされているが、平均生存期間は 30–40 ヶ月程度である。その中でも H3K27M 変異をもつものは diffuse midline glioma と呼ばれ、生存期間の中央値は 10–20 ヶ月と極めて予後不良である。対照的にイソクエン酸脱水素酵素 (IDH) 変異をもつものは生存期間の中央値が 43.8–141 ヶ月と予後は比較的良好である。IDH は通常イソクエン酸を  $\alpha$  ケトグルタル酸に変換するが、変異型 IDH は  $\alpha$  ケトグルタル酸をさらに 2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) に変換する。そのため 2HG は IDH 変異を示すバイオマーカーとして用いられる。さらに H3K27M 変異と IDH 変異は相互排他的な関係にあると報告されている。そのため H3K27M 変異や IDH 変異の有無を知ることは治療戦略を立てたり、患者の予後を推定するために重要である。確定診断には生検による病理組織検査が必要であるが、脳幹病変に対する生検の難しさを考慮すると非侵襲的な検査が必要である。近年テント上グリオーマにおいて、組織中の 2HG を磁気共鳴分光法 (MRS) で非侵襲的に検出することができるが報告されている。脳幹グリオーマにおいても 2HG に最適化された MRS (2HG-MRS) が診断に有用である可能性がある。

## 【目的】

本研究の目的は、成人脳幹グリオーマに対する 2HG-MRS の遺伝子診断と予後予測における有用性を評価することである。

## 【方法】

2005 年 7 月から 2022 年 5 月の間に神戸大学医学部附属病院脳神経外科において治療された全グリオーマ患者のうち、放射線画像検査で新規の脳幹部腫瘍が確認され、3 テスラ装置を用いて MRS を行ったのちに生検を行い、その後放射線単独もしくは放射線化学療法を行った 10 症例を対象とした。MRS は、T2 強調画像もしくは FLAIR 画像を参考に病変部にボクセルを設定し、2HG 用 MRS プロトコル (Philips 社製 3 テスラ MRI 装置 Achieva; point-resolved spectroscopic sequence [PRESS]; echo time, 35 ms) に従って解析した。10 症例全てで病理組織学的診断のため術中ナビゲーションガイド下、もしくは CT ガイド下に生検を行った。IDH および H3K27M 変異の有無を免疫組織化学検査および DNA の直接塩基配列シークエンスによって確認した。さらに MRS における 2HG 濃度と、IDH 変異の有無、生存期間との関連を調べた。

## 【結果】

10 名の患者（男性 7 名、女性 3 名、年齢中央値 33.5 歳）に対し 2HG-MRS と生検

を行った。生検に関連した合併症は生じなかった。H3K27M 変異が 4 名に、*IDH1* 変異が 4 名（典型的な R132H 変異が 1 名、非典型的な R132S 変異が 2 名と R132G 変異が 1 名）にみとめられた。*IDH2* 変異を有する症例はみられなかった。2 名には H3K27M 変異、*IDH* 変異共にみられなかった。H3K27M 変異と *IDH* 変異は相互排他の関係にあった。ほとんどの腫瘍が橋に存在していた。従来の MRI シーケンスにおいて、H3K27M 変異の有無、*IDH* 変異の有無に有意な差はみられなかった。MRS における 2HG 濃度 $\geq$ 1.8mM が *IDH* 変異に対する感度 100% (95%信頼区間 28%-100%)、特異度 100% (95%信頼区間 42%-100%) を示した ( $p = 0.0048$ )。全生存期間の中央値は *IDH* 野生型脳幹グリオーマ患者 6 名において 10 ヶ月であったが、*IDH* 変異型脳幹グリオーマ患者 4 名においては死亡者が少ないと算出できなかった。カプランマイヤー曲線では *IDH* 変異型脳幹グリオーマで全生存期間が有意に長かった。( $p = 0.008$ )。

### 【考察】

テント上グリオーマにおいて、*IDH* 変異の診断に 2HG-MRS は広く用いられているが、脳幹グリオーマにおいて 2HG-MRS を行い生検により分子診断を確認した報告は我々が涉獵した限りでは見当たらなかった。*IDH* 変異にはいくつかのサブタイプがあり、テント上グリオーマにおいては *IDH1* R132H 変異がもっとも頻度が高く、その他のサブタイプは稀である。一方テント下グリオーマにおいては *IDH1*R132C や R132G といったサブタイプがしばしばみとめられる。本研究でも *IDH* 変異をみとめた 4 例のうち、1 例で R132G、2 例で R132S 変異をみとめており、これらは通常稀なサブタイプである。免疫組織化学染色で通常用いられるのは R132H の抗体であるが、脳幹グリオーマの診断においては他のサブタイプを同定できないため不十分である。MRS は変異 *IDH* により産生される 2HG を直接検出できるという点で有用であると考えられた。

画像所見に関して、Aboian らは H3K27M 変異の有無と画像所見は関連しなと報告しているが、Wang らは H3K27M 変異と腫瘍の造影効果は予後不良と関連していたと報告している。本研究でも H3K27M 変異をみとめた 4 例中 2 例は腫瘍の造影効果をみとめたが残り 2 例は造影効果をみとめなかった。造影効果の有無だけでは分子情報や予後を推定するのは困難であると考えられる。

脳幹病変に対する MRS は病変が小さいことや、骨のアーチファクトにより磁場の不均一を生じる可能性があるが、びまん性に腫脹した病変は髄液の影響が少ないと MRS に適している可能性がある。偽陽性や偽陰性を生じるもとになる壊死や出血、石灰化が脳幹グリオーマに少ないことも今回の結果に繋がったと考えられた。

2016 年の WHO 分類の改定以降、中枢神経系腫瘍の診断に分子診断が必須となつており、脳幹グリオーマにおいても安全に生検できるという報告もなされている。今

我々も 10 例の脳幹グリオーマに対する生検も合併症なく行うことができた。それでもなお、診断に十分な組織量が採取できない場合や、生検自体が行えない場合が存在する。また、直接 DNA シーケンスは行うことができる施設は限られており、組織量もある程度必要である。我々は 2HG-MRS が脳幹グリオーマの診断や非典型的な IDH 変異の検出、予後の推測、治療効果のモニタリングなどの補助に役立つものと考えている。

### 【結論】

2HG-MRS は成人脳幹グリオーマにおいて IDH 変異に対する高い感度と特異度を示し、予後予測にも有用である可能性が示唆された。MRS を用いた非侵襲的な 2HG 検出が成人脳幹グリオーマ患者の診断、治療に役立つものと思われた。

| 論文審査の結果の要旨                       |  |    |       |
|----------------------------------|--|----|-------|
| 受付番号                             | 甲第3269号  | 氏名 | 岩橋 洋文 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | 磁気共鳴分光法を用いた 2-hydroxyglutarate 測定による<br>成人脳幹グリオーマの遺伝子診断<br><br>2-HYDROXYGLUTARATE MAGNETIC RESONANCE<br>SPECTROSCOPY IN ADULT BRAINSTEM GLIOMA |    |       |
| 審査委員<br>Examiner                 | <p>主査<br/>Chief Examiner 松本 理器</p> <p>副査<br/>Vice-examiner 木屋 敏智之</p> <p>副査<br/>Vice-examiner 丹木 重也</p>  |    |       |

(要旨は1,000字~2,000字程度)

## 【背景】

成人脳幹グリオーマは全成人グリオーマの 2%以下と稀な腫瘍で、小児脳幹グリオーマよりは予後良好とされているが、平均生存期間は 30–40 ヶ月程度である。その中でも H3K27M 変異をもつものは *diffuse midline glioma* と呼ばれ、生存期間の中央値は 10–20 ヶ月と極めて予後不良である。対照的にイソクエン酸脱水素酵素 (IDH) 変異をもつものは生存期間の中央値が 43.8–141 ヶ月と予後は比較的良好である。IDH は通常イソクエン酸を  $\alpha$  ケトグルタル酸に変換するが、変異型 IDH は  $\alpha$  ケトグルタル酸をさらに 2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) に変換する。そのため 2HG は IDH 変異を示すバイオマーカーとして用いられる。さらに H3K27M 変異と IDH 変異の有無を知ることは治療戦略を立てたり、患者の予後を推定するために重要である。確定診断には生検による病理組織検査が必要であるが、脳幹病変に対する生検の難しさを考慮すると非侵襲的な検査が必要である。近年テント上グリオーマにおいて、組織中の 2HG を磁気共鳴分光法 (MRS) で非侵襲的に検出することができるが報告されている。脳幹グリオーマにおいても 2HG に最適化された MRS (2HG-MRS) が診断に有用である可能性がある。

## 【目的】

本研究の目的は、成人脳幹グリオーマに対する 2HG-MRS の遺伝子診断と予後予測における有用性を評価することである。

## 【方法】

2005 年 7 月から 2022 年 5 月の間に神戸大学医学部附属病院脳神経外科において治療された全グリオーマ患者のうち、放射線画像検査で新規の脳幹部腫瘍が確認され、3 テスラ装置を用いて MRS を行ったのちに生検を行い、その後放射線単独もしくは放射線化学療法を行った 10 症例を対象とした。MRS は、T2 強調画像もしくは FLAIR 画像を参考に病変部にボクセルを設定し、2HG 用 MRS プロトコル (Philips 社製 3 テスラ MRI 装置 Achieva; point-resolved spectroscopic sequence [PRESS]; echo time, 35 ms) に従って解析した。10 症例全てで病理組織学的診断のため術中ナビゲーションガイド下、もしくは CT ガイド下に生検を行った。IDH および H3K27M 変異の有無を免疫組織化学検査および DNA の直接塩基配列シーケンスによって確認した。さらに MRS における 2HG 濃度と、IDH 変異の有無、生存期間との関連を調べた。

## 【結果】

10 名の患者（男性 7 名、女性 3 名、年齢中央値 33.5 歳）に対し 2HG-MRS と生検を行った。生検に関連した合併症は生じなかった。H3K27M 変異が 4 名に、*IDH1* 変異が

4名（典型的なR132H変異が1名、非典型的なR132S変異が2名とR132G変異が1名）にみとめられた。IDH2変異を有する症例はみられなかった。2名にはH3K27M変異、IDH変異共にみられなかった。H3K27M変異とIDH変異は相互排他の関係にあった。ほとんどの腫瘍が橋に存在していた。従来のMRIシーケンスにおいて、H3K27M変異の有無、IDH変異の有無に有意な差はみられなかった。MRSにおける2HG濃度 $\geq 1.8\text{mM}$ がIDH変異に対する感度100%（95%信頼区間28%-100%）、特異度100%（95%信頼区間42%-100%）を示した（ $p=0.0048$ ）。全生存期間の中央値はIDH野生型脳幹グリオーマ患者6名において10ヶ月であったが、IDH変異型脳幹グリオーマ患者4名においては死亡者が少ないと算出できなかった。カプランマイヤー曲線ではIDH変異型脳幹グリオーマで全生存期間が有意に長かった。（ $p=0.008$ ）。

### 【結論】

2HG-MRSは成人脳幹グリオーマにおいてIDH変異に対する高い感度と特異度を示し、予後予測にも有用である可能性が示唆された。MRSを用いた非侵襲的な2HG検出が成人脳幹グリオーマ患者の診断、治療に役立つものと思われた。

本研究は、IDH変異による代謝産物2HGに注目し、生検が困難な成人脳幹グリオーマにおける非侵襲的「バイオプシー」法としてのMRSの有用性を明らかにし、脳腫瘍診断において重要な貢献をしたものと認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。